

**ANEKS I**

**LISTA NAZW WŁASNYCH, POSTACI FARMACEUTYCZNYCH, DAWEK PRODUKTÓW  
LECZNICZYCH, DROGA PODANIA I PODMIOTÓW ODPOWIEDZIALNYCH W  
PANSTWACH CZŁONKOWSKICH ORAZ W NORWEGII I ISLANDII**

<b>Panstwo</b>	<b>Wytwórca</b>	<b>Nazwa własna</b>	<b>Moc</b>	<b>Postac farmaceutyczna</b>	<b>Droga podania</b>
Austria	Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H. Seidengasse 33-35 1071 Wien Austria	Celebrex	100mg	Kapsulki	Doustnie
Austria	Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H. Seidengasse 33-35 1071 Wien Austria	Celebrex	200mg	Kapsulki	Doustnie
Austria	Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H. Seidengasse 33-35 1071 Wien Austria	Solexa	100mg	Kapsulki	Doustnie
Austria	Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H. Seidengasse 33-35 1071 Wien Austria	Solexa	200mg	Kapsulki	Doustnie
Belgia	Pharmacia NV/SA Rijksweg 12 B-2870 Puurs Belgia	Celebrex	100 mg	Kapsulki	Doustnie
Belgia	Pharmacia NV/SA Rijksweg 12 B-2870 Puurs Belgia	Celebrex	200 mg	Kapsulki	Doustnie
Belgia	Pharmacia NV/SA Rijksweg 12 B-2870 Puurs Belgia	Solexa	100 mg	Kapsulki	Doustnie

<b>Panstwo</b>	<b>Wytwórca</b>	<b>Nazwa własna</b>	<b>Moc</b>	<b>Postac farmaceutyczna</b>	<b>Droga podania</b>
Belgia	Pharmacia NV/SA Rijksweg 12 B-2870 Puurs Belgia	Solexa	200 mg	Kapsulki	Doustnie
Cypr	Markides & Vouros Ltd. 5a-B Pargas Str P.O.Box 22002 1515 Lefkosia Cypr	Celebrex	100 mg	Kapsulki	Doustnie
Cypr	Markides & Vouros Ltd. 5a-B Pargas Str P.O.Box 22002 1515 Lefkosia Cypr	Celebrex	200 mg	Kapsulki	Doustnie
Czechy	Pharmacia Ltd. Davy Avenue Know Hill Milton Keynes MK5 8PH Wielka Brytania	Celebrex	100 mg	Kapsulki	Doustnie
Czechy	P Pharmacia Ltd. Davy Avenue Know Hill Milton Keynes MK5 8PH Wielka Brytania	Celebrex	200 mg	Kapsulki	Doustnie
Dania	Pfizer ApS Lautrupvang 8 2750 Ballerup Dania	Celebra	100 mg	Kapsulki	Doustnie

<b>Panstwo</b>	<b>Wytwórca</b>	<b>Nazwa własna</b>	<b>Moc</b>	<b>Postac farmaceutyczna</b>	<b>Droga podania</b>
Dania	Pfizer ApS Lautrupvang 8 2750 Ballerup Dania	Celebra	200 mg	Kapsulki	Doustnie
Dania	Pfizer ApS Lautrupvang 8 2750 Ballerup Dania	Solexa	100 mg	Kapsulki	Doustnie
Dania	Pfizer ApS Lautrupvang 8 2750 Ballerup Dania	Solexa	200 mg	Kapsulki	Doustnie
Estonia	Pfizer H.C.P. Corporation Eesti Pirita tee 20 10127 Tallinn Estonia	Celebrex	100 mg	Kapsulki	Doustnie
Estonia	Pfizer H.C.P. Corporation Eesti Pirita tee 20 10127 Tallinn Estonia	Celebrex	200 mg	Kapsulki	Doustnie
Finlandia	Pfizer Oy Tietokuja 4 00330 Helsinki Finlandia	Celebra	100mg	Kapsulki	Doustnie
Finlandia	Pfizer Oy Tietokuja 4 00330 Helsinki Finlandia	Celebra	200mg	Kapsulki	Doustnie
Finlandia	Pfizer Oy Tietokuja 4	Solexa	100mg	Kapsulki	Doustnie

<b>Panstwo</b>	<b>Wytwórca</b>	<b>Nazwa własna</b>	<b>Moc</b>	<b>Postac farmaceutyczna</b>	<b>Droga podania</b>
	00330 Helsinki Finlandia				
Finlandia	Pfizer Oy Tietokuja 4 00330 Helsinki Finlandia	Solexa	200mg	Kapsulki	Doustnie
Francja	Pfizer Holding France 23-25, avenue du Docteur Lannelongue 75668 Paris Cedex 14 Francja	Celebrex	100 mg	Kapsulki	Doustnie
Francja	Pfizer Holding France 23-25, avenue du Docteur Lannelongue 75668 Paris Cedex 14 Francja	Celebrex	200 mg	Kapsulki	Doustnie
Francja	Cardel 23-25, avenue du Docteur Lannelongue 75668 Paris Cedex 14 Francja	Solexa	100 mg	Kapsulki	Doustnie
Francja	Cardel 23-25, avenue du Docteur Lannelongue 75668 Paris Cedex 14 Francja	Solexa	200 mg	Kapsulki	Doustnie
Niemcy	Pharmacia GmbH Pfizerstr. 1 76139 Karlsruhe Niemcy	Celebra	200 mg	Kapsulki	Doustnie
Niemcy	Pharmacia GmbH Pfizerstr. 1 76139 Karlsruhe Niemcy	Celebra	100 mg	Kapsulki	Doustnie

<b>Panstwo</b>	<b>Wytwórca</b>	<b>Nazwa własna</b>	<b>Moc</b>	<b>Postac farmaceutyczna</b>	<b>Droga podania</b>
Niemcy	Pharmacia GmbH Pfizerstr. 1 76139 Karlsruhe Niemcy	Celebrex	200 mg	Kapsulki	Doustnie
Niemcy	Pharmacia GmbH Pfizerstr. 1 76139 Karlsruhe Niemcy	Celebrex	100 mg	Kapsulki	Doustnie
Grecja	Pfizer Hellas A. E. 5, Alketou Street 116 33 Athens Grecja	Celebrex	100mg	Kapsulki	Doustnie
Grecja	Pfizer Hellas A. E. 5, Alketou Street 116 33 Athens Grecja	Celebrex	200mg	Kapsulki	Doustnie
Grecja	Pfizer Hellas A. E. 5, Alketou Street 116 33 Athens Grecja	Aclarex	100mg	Kapsulki	Doustnie
Grecja	Pfizer Hellas A. E. 5, Alketou Street 116 33 Athens Grecja	Aclarex	200mg	Kapsulki	Doustnie
Węgry	Pfizer Kft. Alkotás utca 53. MOM Park "F" Épület H-1123 Budapest	Celebrex	200 mg	Kapsulki	Doustnie

<b>Panstwo</b>	<b>Wytwórca</b>	<b>Nazwa własna</b>	<b>Moc</b>	<b>Postac farmaceutyczna</b>	<b>Droga podania</b>
	Węgry				
Islandia	Pfizer ApS Lautrupvang 8 2750 Ballerup Dania	Celebra	100 mg	Kapsulki	Doustnie
Islandia	Pfizer ApS Lautrupvang 8 2750 Ballerup Dania	Celebra	200 mg	Kapsulki	Doustnie
Irlandia	Pharmacia Ireland Limited Airways Industrial Estate Dublin 17 Irlandia	Celebrex	100 mg	Kapsulki	Doustnie
Irlandia	Pharmacia Ireland Limited Airways Industrial Estate Dublin 17 Irlandia	Celebrex	200 mg	Kapsulki	Doustnie
Irlandia	Pharmacia Ireland Limited Airways Industrial Estate Dublin 17 Irlandia	Solexa	100 mg	Kapsulki	Doustnie
Irlandia	Pharmacia Ireland Limited Airways Industrial Estate Dublin 17 Irlandia	Solexa	200 mg	Kapsulki	Doustnie
Włochy	Pharmacia Italia S.p.A. Via Robert Koch, 1-2 20152 Milano Włochy	Artilog	100 mg	Kapsulki	Doustnie

<b>Panstwo</b>	<b>Wytwórca</b>	<b>Nazwa własna</b>	<b>Moc</b>	<b>Postac farmaceutyczna</b>	<b>Droga podania</b>
Wlochy	Pharmacia Italia S.p.A. Via Robert Koch, 1-2 20152 Milano Wlochy	Artilog	200 mg	Kapsulki	Doustnie
Wlochy	Sefarma S.r.l. Via Robert Koch, 1-2 20152 Milano Wlochy	Artrid	100 mg	Kapsulki	Doustnie
Wlochy	Sefarma S.r.l. Via Robert Koch, 1-2 20152 Milano Wlochy	Artrid	200 mg	Kapsulki	Doustnie
Wlochy	Pfizer Italia S.r.l. Strada Statale 156 KM 50 04010 Borgo San Michele Latina Wlochy	Solexa	100 mg	Kapsulki	Doustnie
Wlochy	Pfizer Italia S.r.l. Strada Statale 156 KM 50 04010 Borgo San Michele Latina Wlochy	Solexa	200 mg	Kapsulki	Doustnie
Wlochy	Pharmacia Italia S.p.A. Via Robert Koch, 1-2 20152 Milano Wlochy	Celebrex	100 mg	Kapsulki	Doustnie
Wlochy	Pharmacia Italia S.p.A. Via Robert Koch, 1-2 20152 Milano Wlochy	Celebrex	200 mg	Kapsulki	Doustnie



<b>Panstwo</b>	<b>Wytwórca</b>	<b>Nazwa własna</b>	<b>Moc</b>	<b>Postac farmaceutyczna</b>	<b>Droga podania</b>
Lotwa	Pfizer Ltd. Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ Wielka Brytania	Celebrex	100 mg	Kapsulki	Doustnie
Lotwa	Pfizer Ltd. Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ Wielka Brytania	Celebrex	200 mg	Kapsulki	Doustnie
Litwa	Pfizer H.C.P. Corporation Representation Office in Lithuania A. Gostauto 40 a LT-01112 Vilnius Litwa	Celebrex	100 mg	Kapsulki	Doustnie
Litwa	Pfizer H.C.P. Corporation Representation Office in Lithuania A. Gostauto 40 a LT-01112 Vilnius Litwa	Celebrex	200 mg	Kapsulki	Doustnie
Luksemburg	Pharmacia NV/SA Rijksweg 12 2870 Puurs Belgia	Celebrex	100 mg	Kapsulki	Doustnie
Luksemburg	Pharmacia NV/SA Rijksweg 12 2870 Puurs Belgia	Celebrex	200 mg	Kapsulki	Doustnie

<b>Panstwo</b>	<b>Wytwórca</b>	<b>Nazwa własna</b>	<b>Moc</b>	<b>Postac farmaceutyczna</b>	<b>Droga podania</b>
Luksemburg	Pharmacia NV/SA Rijksweg 12 2870 Puurs Belgia	Solexa	100 mg	Kapsulki	Doustnie
Luksemburg	Pharmacia NV/SA Rijksweg 12 2870 Puurs Belgia	Solexa	200 mg	Kapsulki	Doustnie
Malta	Pfizer Hellas A. E. 5, Alketou Street 116 33 Athens Grecja	Celebrex	100 mg	Kapsulki	Doustnie
Malta	Pfizer Hellas A. E. 5, Alketou Street 116 33 Athens Grecja	Celebrex	200 mg	Kapsulki	Doustnie
Norwegia	Pfizer AS Postboks 3 1324 Lysaker Norwegia	Celebra	100 mg	Kapsulki	Doustnie
Norwegia	Pfizer AS Postboks 3 1324 Lysaker Norwegia	Celebra	200 mg	Kapsulki	Doustnie
Polska	Pharmacia Ltd. Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ Wielka Brytania	Celebrex	100mg	Kapsulki	Doustnie

<b>Panstwo</b>	<b>Wytwórca</b>	<b>Nazwa własna</b>	<b>Moc</b>	<b>Postac farmaceutyczna</b>	<b>Droga podania</b>
Polska	Pharmacia Ltd. Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ Wielka Brytania	Celebrex	200mg	Kapsulki	Doustnie
Portugalia	Laboratórios Pfizer, Lda. Lagoas Park, Edifício n.º 10 2740-244 Porto Salvo Portugalia	Celebrex	100 mg	Kapsulki	Doustnie
Portugalia	Laboratórios Pfizer, Lda. Lagoas Park, Edifício n.º 10 2740-244 Porto Salvo Portugalia	Celebrex	200 mg	Kapsulki	Doustnie
Portugalia	Lab. Medinfar - Produtos Farmacêuticos S.A. R. Manuel Ribeiro de Pavia, n.º1 - Venda Nova 2700-547 Amadora Portugalia	Solexa	100 mg	Kapsulki	Doustnie
Portugalia	Lab. Medinfar - Produtos Farmacêuticos S.A. R. Manuel Ribeiro de Pavia, n.º1 - Venda Nova 2700-547 Amadora Portugalia	Solexa	200 mg	Kapsulki	Doustnie
Slowacja	Pfizer Europe MA EEIG Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ Wielka Brytania	Celebrex	100 mg	Kapsulki	Doustnie
Slowacja	Pfizer Europe MA EEIG Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ Wielka Brytania	Celebrex	200 mg	Kapsulki	Doustnie

<b>Panstwo</b>	<b>Wytwórca</b>	<b>Nazwa własna</b>	<b>Moc</b>	<b>Postac farmaceutyczna</b>	<b>Droga podania</b>
Slowenia	Pfizer Luxembourg SARL, 283, route d'Arlon, L-8011 Strassen, Luksemburg	Celebrex	100 mg	Kapsulki	Doustnie
Slowenia	Pfizer Luxembourg SARL, 283, route d'Arlon, L-8011 Strassen, Luksemburg	Celebrex	200 mg	Kapsulki	Doustnie
Hiszpania	Pharmacia Spain S.A. Avenida de Europa, 20-B Parque Empresarial La MDoustnieeja 28108 Alcobendas, Madrid Hiszpania	Celebrex	100mg	Kapsulki	Doustnie
Hiszpania	Pharmacia Spain S.A. Avenida de Europa, 20-B Parque Empresarial La MDoustnieeja 28108 Alcobendas, Madrid Hiszpania	Artilog	100mg	Kapsulki	Doustnie
Hiszpania	Pharmacia Spain S.A. Avenida de Europa, 20-B Parque Empresarial La MDoustnieeja 28108 Alcobendas, Madrid Hiszpania	Celebrex	200mg	Kapsulki	Doustnie
Hiszpania	Pharmacia Spain S.A. Avenida de Europa, 20-B Parque Empresarial La MDoustnieeja 28108 Alcobendas, Madrid Hiszpania	Artilog	200mg	Kapsulki	Doustnie
Szwecja	Pfizer AB Nytorpsvägen 36 P.O. Box 501 183 25 Täby Szwecja	Celebra	100 mg	Kapsulki	Doustnie

<b>Panstwo</b>	<b>Wytwórca</b>	<b>Nazwa własna</b>	<b>Moc</b>	<b>Postac farmaceutyczna</b>	<b>Droga podania</b>
Szwecja	Pfizer AB Nytorpsvägen 36 P.O. Box 501 183 25 Täby Szwecja	Celebra	200 mg	Kapsulki	Doustnie
Szwecja	Pfizer AB Nytorpsvägen 36 P.O. Box 501 183 25 Täby Szwecja	Solexa	100 mg	Kapsulki	Doustnie
Szwecja	Pfizer AB Nytorpsvägen 36 P.O. Box 501 183 25 Täby Szwecja	Solexa	200 mg	Kapsulki	Doustnie
Szwecja	Pfizer AB Nytorpsvägen 36 P.O. Box 501 183 25 Täby Szwecja	Celora	100 mg	Kapsulki	Doustnie
Szwecja	Pfizer AB Nytorpsvägen 36 P.O. Box 501 183 25 Täby Szwecja	Celora	200 mg	Kapsulki	Doustnie
Szwecja	Pfizer AB Nytorpsvägen 36 P.O. Box 501 183 25 Täby Szwecja	Aclarix	100 mg	Kapsulki	Doustnie

<b>Panstwo</b>	<b>Wytwórca</b>	<b>Nazwa własna</b>	<b>Moc</b>	<b>Postac farmaceutyczna</b>	<b>Droga podania</b>
Szwecja	Pfizer AB Nytorpsvägen 36 P.O. Box 501 183 25 Täby Szwecja	Aclarix	200 mg	Kapsulki	Doustnie
Holandia	Pfizer bv Rivium Westlaan 142 2909 LD Capelle a/d IJssel Holandia	Celebrex	100 mg	Kapsulki	Doustnie
Holandia	Pfizer bv Rivium Westlaan 142 2909 LD Capelle a/d IJssel Holandia	Celebrex	200 mg	Kapsulki	Doustnie
Holandia	Pfizer bv Rivium Westlaan 142 2909 LD Capelle a/d IJssel Holandia	Solexa	100 mg	Kapsulki	Doustnie
Holandia	Pfizer bv Rivium Westlaan 142 2909 LD Capelle a/d IJssel Holandia	Solexa	200 mg	Kapsulki	Doustnie
Wielka Brytania	Pharmacia Ltd. Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ Wielka Brytania	Celebrex	100 mg	Kapsulki	Doustnie
Wielka Brytania	Pharmacia Ltd. Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ Wielka Brytania	Celebrex	200 mg	Kapsulki	Doustnie

<b>Panstwo</b>	<b>Wytwórca</b>	<b>Nazwa własna</b>	<b>Moc</b>	<b>Postac farmaceutyczna</b>	<b>Droga podania</b>
Wielka Brytania	Pharmacia Ltd. Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ Wielka Brytania	Solexa	100 mg	Kapsulki	Doustnie
Wielka Brytania	Pharmacia Ltd. Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ Wielka Brytania	Solexa	200 mg	Kapsulki	Doustnie

## **ANEKS II**

**WNIOSKI NAUKOWE I PODSTAWY DO WPROWADZENIA POPRAWEK DO  
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO PRZEDSTAWIONE PRZEZ EMEA**



## **WNIOSKI NAUKOWE W CELU ZMIANY POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

We wrześniu 2004 r. podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu rofekoksybu (wybiórczy inhibitor Cox-2) poinformował EMEA, że dane uzyskane w wyniku nowego badania klinicznego (APPROVe) z zastosowaniem rofekoksybu ujawniły ryzyko wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych o charakterze zakrzepowym. Dane te spowodowały wycofanie z obrotu na całym świecie przez podmiot odpowiedzialny preparatu Vioxx (rofekoksyb) w dniu 30 września 2004 r. i wywołały wątpliwości co do bezpieczeństwa stosowania pozostałych inhibitorów Cox-2 w odniesieniu do układu sercowo-naczyniowego.

W wyniku dyskusji podczas posiedzenia plenarnego Komitetu ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) w październiku 2004 r. Komisja Europejska zaleciła, aby niniejsza kwestia z zakresu zdrowia publicznego, ze wszystkimi aspektami bezpieczeństwa stosowania preparatu w odniesieniu do układu sercowo-naczyniowego, w tym również zdarzeń o charakterze zakrzepowym oraz zdarzeń sercowo-nerkowych, została rozpatrzona w ramach wspólnotowej procedury przekazania zgodnie z art. 31 dyrektywy 2001/83/WE, ze zmianami dotyczącymi produktów zawierających celekoksyb, etorykoksyb oraz lumirakoksyb zarejestrowanych w ramach procedury zdecentralizowanej, a także rewizje zgodnie z art. 18 rozporządzenia Rady (EWG) Nr 2309/93, ze zmianami dotyczącymi produktów dopuszczonych do obrotu w procedurze centralnej, zawierających celekoksyb (Onsenal), parekoksyb (Dynastat/Rayzon) oraz waldekoksyb (Bextra/Valdyn). Procedury te rozpoczęto w listopadzie 2004 r.

Podczas posiedzenia CHMP w lutym 2005 r. miały miejsce dyskusje na temat bezpieczeństwa w odniesieniu do układu sercowo-naczyniowego. CHMP uznał potrzebę wprowadzenia pilnej zmiany dotyczącej bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego (USR) w odniesieniu do układu sercowo-naczyniowego, polegającej na zamieszczeniu w charakterystyce produktu leczniczego nowych przeciwwskazań i uwydatnieniu ostrzeżeń i informacji na temat działań niepożądanych. Procedurę wprowadzenia USR rozpoczęto 16 lutego 2005 r. i zakończono 17 lutego 2005 r.

W dniu 7 kwietnia 2005 r. FDA (Agencja ds. Żywności i Leków) oraz EMEA zwróciły się do firmy Pfizer o dobrowolne wycofanie z obrotu preparatu Bextra (waldekoksyb), w wyniku czego firma Pfizer zgodziła się wstrzymać na całym świecie sprzedaż oraz marketing preparatu Bextra do czasu dalszych dyskusji dotyczących niekorzystnego bilansu ryzyka i korzyści ze względu na dane dotyczące ciężkich reakcji skórnych.

Firma Pfizer podczas prezentacji w dniu 20 kwietnia 2005 r. przedstawiła dane na temat ciężkich reakcji skórnych, które wystąpiły po zastosowaniu waldekoksybu.

W odpowiedzi na wniosek ze strony Komisji Europejskiej rozszerzono zakres toczącej się rewizji tej klasy leków obejmując nim ocenę ciężkich reakcji skórnych obok aspektów bezpieczeństwa sercowo-naczyniowego.

W okresie od listopada 2004 r. do czerwca 2005 r. podmiot odpowiedzialny udzielił CHMP w dniach 18 stycznia, 15 lutego i 25 maja 2005 r. ustnych wyjaśnień na temat aspektów bezpieczeństwa celekoksybu dla układu sercowo-naczyniowego oraz skóry.

W dniu 23 czerwca 2005 r. Komitet CHMP sformułował następujące wnioski:

- Na podstawie oceny:
  - nowych danych na temat rofekoksybu uzyskanych w badaniu klinicznym APPROVe, które ujawniły ryzyko wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych o charakterze zakrzepowym,

- danych na temat celekokoxybu przedstawionych w badaniu APC, wskazujących na zwiększone ryzyko wystąpienia ciężkich zdarzeń sercowo-naczyniowych zależne od dawki,
- danych na temat waldekokoxybu i parekokoxybu, przedstawionych w badaniach dotyczących operacji pomostowania tętnic wieńcowych z użyciem przeszczepów naczyniowych CABG (Coronary Artery Bypass Graft) oraz CABG II, które wykazały większą częstość występowania ciężkich zdarzeń sercowo-naczyniowych o charakterze zakrzepowozatorowym w grupie leczonej parekokoxybem/waldekokoxybem w porównaniu z grupą pacjentów otrzymujących placebo,
- danych na temat etorykokoxybu otrzymanych w badaniu EDGE oraz zbiorczych analizach z innymi badaniami klinicznymi, które sugerowały związek stosowania leku z większym ryzykiem powstawania zakrzepów niż w przypadku naproksenu,
- danych na temat lumirakokoxybu otrzymanych w badaniu Target, sugerujących niewielki wzrost częstości występowania zdarzeń o charakterze zakrzepowym (zwłaszcza zawału mięśnia sercowego) w porównaniu z naproksenem,

stwierdzono, że wszystkie dostępne dane wykazują zwiększone ryzyko sercowo-naczyniowych działań niepożądanych, związanych z inhibitorami Cox-2 jako klasa leków. Uznano również, że istnieje związek pomiędzy czasem trwania leczenia oraz przyjmowaną dawką a prawdopodobieństwem wystąpienia reakcji ze strony układu sercowo-naczyniowego.

▪ W oparciu o ocenę danych na temat ciężkich reakcji skórnych stwierdzono, że zgodnie z tym, co wykazały badania kliniczne oraz obserwacje prowadzone po wprowadzeniu leku do obrotu, stosowanie celekokoxybu wiąże się z bardzo rzadkim występowaniem ciężkich reakcji skórnych. Analiza danych ujawniła kilka czynników ryzyka wystąpienia ciężkich reakcji skórnych związanych ze stosowaniem celekokoxybu.

CHMP zatwierdził zmiany w drukach informacyjnych wprowadzone w wyniku zmiany typu II przyjętej w maju 2005 r. w uzupełnieniu do zmiany dotyczącej bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego (USR) z lutego oraz wnioskował o wprowadzenie dalszych zmian.

Zmiany wprowadzone do druków informacyjnych dla produktu w odniesieniu do układu sercowo-naczyniowego można podsumować następująco:

- dołączenie stwierdzenia, że decyzje o przepisaniu selektywnego inhibitora COX-2 należy podejmować na podstawie oceny indywidualnych zagrożeń mogących wystąpić u pacjenta;
- w punkcie dotyczącym dawkowania zaleca się stosowanie jak najmniejszej skutecznej dawki przez możliwie najkrótszy okres, a także częsta ocenę konieczności stosowania środka usmierzającego ból;
- dołączenie przeciwwskazań: *rozpoznana choroba niedokrwienna serca i (lub) choroba naczyń mózgowych oraz choroba naczyń obwodowych*;
- dołączenie krótkiej informacji o danych dotyczących układu sercowo-naczyniowego uzyskanych w badaniu PreSAP (Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania celekokoxybu (SC-58635) w zapobieganiu sporadycznie występujących polipów gruczolakowatych jelita grubego) oraz APC (Prewencja sporadycznie występujących polipów gruczolakowatych jelita grubego) w celu bardziej stanowczego sformułowania informacji dotyczących grup pacjentów obciążonych ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych ze strony układu naczyniowo-sercowego;
- dołączenie ostrzeżenia dla pacjentów, u których istnieje ryzyko wystąpienia chorób serca, takich jak nadciśnienie oraz hiperlipidemia (podwyższone stężenie cholesterolu), cukrzyca oraz palenia tytoniu;
- dołączenie ostrzeżenia dla lekarzy dotyczące rozważenia przerwania leczenia, jeśli w trakcie leczenia wystąpi u pacjentów pogorszenie czynności opisanych układów/narządów;
- dołączenie ostrzeżenia dla lekarzy dotyczącego zachowania ostrożności przy przepisywaniu NLPZ, w tym celekokoxybu, w skojarzeniu z inhibitorami ACE lub antagonistami receptora angiotensyny II;

Zmiany wprowadzone do druków informacyjnych w odniesieniu do ostrych niepożądanych reakcji skórnych (SCAR) można podsumować następująco:

- dołączenie ostrzeżenia, aby poinformować chorego, że w większości przypadków początek reakcji skórnych następuje w ciągu pierwszego miesiąca leczenia;
- dołączenie ostrzeżenia dla pacjentów z jakimkolwiek uczuleniem na lek w wywiadzie;
- wzmocnienie ostrzeżenia w celu podkreślenia poważnych reakcji skórnych o skutkach śmiertelnych, które wystąpiły w związku z podaniem celekoksybu;
- dołączenie bardziej szczegółowego opisu pierwszych objawów reakcji skórnych, w związku z którymi należy odstawić lek.

## **PODSTAWY DO ZMIANY POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Mając na uwadze co następuje, CHMP:

- wydał opinie, zgodnie z którą stosunek korzyści do ryzyka w przypadku produktów leczniczych zawierających celekoksyb pozostaje korzystny dla przyjętych wskazań do stosowania i należy utrzymać w mocy pozwolenie na dopuszczenie leku do obrotu na podstawie poprawionej charakterystyki produktu leczniczego (dołączonych do opinii CHMP jako Aneks III),
- sformułował wniosek, że należy bezustannie i wnikliwie prowadzić obserwacje i dokonywać oceny bezpieczeństwa sercowo-naczyniowego oraz poważnych reakcji skórnych,
- zalecił rozpoczęcie długoterminowego badania zmierzającego do oceny bezpieczeństwa stosowania celekoksybu w porównaniu z niewybiórczymi NLPZ,
- zalecił działania uzupełniające w celu dalszego zbadania bezpieczeństwa stosowania celekoksybu.

### **ANEKS III**

#### **CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

**Uwaga: Niniejsza Charakterystyka Produktu Leczniczego jest ta, która została załączona w formie Aneksu do decyzji Komisji na podstawie artykułu 31 zgodnie z procedurą skierowania dla produktu leczniczego zawierającego celekoksylb. Tekst obowiązywał w tym czasie.**

**Zgodnie z decyzją Komisji właściwe organy Państw Członkowskich dokonują aktualizacji informacji zgodnie z potrzebami. Charakterystyka Produktu Leczniczego niekoniecznie musi przedstawiać obecnie obowiązujący tekst.**

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

[Nazwa własna – patrz Aneks I], 100 mg, kapsulki

[Nazwa własna – patrz Aneks I], 200 mg, kapsulki

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsulka zawiera 100 mg lub 200 mg celekoksybu (*Celecoxibum*).

Substancje pomocnicze, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAC FARMACEUTYCZNA

Kapsulki.

Nieprzezroczyste, białe kapsulki z dwoma niebieskimi paskami oznaczone "7767" oraz "100".

Nieprzezroczyste, białe kapsulki z dwoma złotymi paskami oznaczone "7767" oraz "200".

## 4. SZCZEGÓLWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie objawowe choroby zwyrodnieniowej stawów i reumatoidalnego zapalenia stawów.

Decyzje o przepisaniu selektywnego inhibitora COX-2 należy podejmować na podstawie oceny indywidualnych zagrożeń mogących wystąpić u pacjenta (patrz punkty 4.3, 4.4).

### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Ryzyko powikłań ze strony układu krążenia w związku ze stosowaniem celekoksybu może wzrastać wraz ze zwiększeniem dawki i długością leczenia, z tego względu preparat należy stosować jak najkrócej, w najmniejszej skutecznej dawce dobowej. Należy okresowo dokonywać ponownej oceny potrzeby stosowania preparatu łagodzącego objawy oraz stopnia odpowiedzi na leczenie, zwłaszcza u pacjentów z chorobą zwyrodnieniową stawów (4.3, 4.4, 4.8 i 5.1).

*Choroba zwyrodnieniowa stawów:* Zwykle zalecana dawka wynosi 200 mg na dobę w jednej lub dwóch dawkach podzielonych. U niektórych pacjentów, w przypadku nie uzyskania poprawy, zastosowanie dawki 200 mg dwa razy na dobę może zwiększyć skuteczność. W przypadku nie uzyskania poprawy skuteczności leczenia po dwóch tygodniach, należy rozważyć zastosowanie innych rodzajów leczenia.

*Reumatoidalne zapalenie stawów:* Zalecana początkowa dawka dobową wynosi 200 mg w dwóch dawkach podzielonych. W razie potrzeby dawkę można następnie zwiększyć do 200 mg dwa razy na dobę. W przypadku nie uzyskania poprawy skuteczności terapii po dwóch tygodniach, należy rozważyć zastosowanie innych rodzajów leczenia.

Maksymalna zalecana dawka dobową wynosi 400 mg w obydwu wskazaniach.

[Nazwa własna] może być przyjmowany z posiłkiem lub bez.

*Pacjenci w podeszłym wieku (= 65 lat):* Tak jak u osób dorosłych w młodszym wieku, początkowo należy stosować dawkę 200 mg. W razie potrzeby można ją następnie zwiększyć do 200 mg dwa razy

na dobe. Szczególna ostrożność należy zachować w przypadku osób w podeszłym wieku o masie ciała poniżej 50 kg. (patrz punkty 4.4 i 5.2).

*Zaburzenia czynności wątroby:* U pacjentów z umiarkowanie nasiloną niewydolnością wątroby i stężeniem albumin w surowicy 25 g/l -35 g/l leczenie celekoksybem należy rozpocząć od dawki o połowę niższej od zalecanej. Dotychczasowe doświadczenia ograniczają się tylko do pacjentów z marskością wątroby (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.2).

*Zaburzenia czynności nerek:* Doświadczenie ze stosowaniem celekoksybu u pacjentów z lekką do umiarkowanej niewydolnością nerek jest ograniczone, dlatego w takich przypadkach należy zachować ostrożność (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.2).

*Dzieci i młodzież:* Nie zaleca się stosowania celekoksybu u dzieci.

### **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą w wywiadzie (patrz punkt 6.1).

Stwierdzona nadwrażliwość na sulfonamidy.

Czynny wrzód trawienny lub krwawienie z przewodu pokarmowego.

Występowanie w wywiadzie astmy, ostrego nieżytu nosa, polipów w jamie nosowej, obrzeka naczyńioruchowego, pokrzywki lub innej reakcji alergicznej po przyjęciu kwasu acetylosalicylowego lub niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ), w tym selektywnych inhibitorów cyklooksygenazy-2 (COX-2).

Okres ciąży i stosowanie u kobiet w wieku rozrodczym, które nie stosują skutecznej metody antykoncepcji (patrz punkt 4.5).

Podczas przeprowadzonych badań na dwóch rodzajach zwierząt okazało się, że celekoksyb powodował wady rozwojowe (patrz punkty 4.6 i 5.3). Potencjalne ryzyko dla ciąży u ludzi nie jest znane, ale nie można go wykluczyć.

Karmienie piersią.

Ciężkie zaburzenia czynności wątroby (stężenie albumin w surowicy < 25 g/l lub = 10 w skali Child Pugh).

Niewydolność nerek z oznaczonym klirensiem kreatyniny < 30 ml/min.

Choroba zapalna jelit.

Zastoinowa niewydolność mięśnia sercowego (NYHA II-IV).

Rozpoznana choroba niedokrwienności serca, choroba naczyń obwodowych i (lub) choroba naczyń mózgowych.

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

U pacjentów leczonych celekoksybem występowały powikłania ze strony górnego odcinka przewodu pokarmowego (perforacje, owrzodzenia lub krwawienia), niektóre z nich zakończone zgonem pacjenta. Należy zachować ostrożność u pacjentów z grupy największego ryzyka wystąpienia powikłań ze strony przewodu pokarmowego wywołanych stosowaniem NLPZ: pacjentów w

podeszłym wieku, pacjentów stosujących jednocześnie inne NLPZ lub kwas acetylosalicylowy lub pacjentów z chorobami układu pokarmowego w wywiadzie, takimi jak owrzodzenia lub krwawienia z przewodu pokarmowego.

Jednoczesne stosowanie celekoksylu i kwasu acetylosalicylowego (nawet gdy jest przyjmowany w małych dawkach) powoduje dalszy wzrost ryzyka wystąpienia działań niepożądanych jakie celekoksyl powoduje w odniesieniu do przewodu pokarmowego (owrzodzenia przewodu pokarmowego, zaburzenia żołądkowo-jelitowe). W długoterminowych badaniach klinicznych nie wykazano istotnej różnicy pod względem bezpieczeństwa stosowania w odniesieniu do przewodu pokarmowego pomiędzy selektywnymi inhibitorami COX-2 w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym a innymi NLPZ w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym (patrz punkt 5.1).

W długoterminowym, kontrolowanym placebo badaniu stwierdzono zwiększona częstość występowania ciężkich działań niepożądanych ze strony układu krążenia, głównie zawału serca, u osób z rzadko występującymi polipami gruczołakowatymi jelita, leczonych celekoksylem w dawkach 200 mg dwa razy na dobę i 400 mg dwa razy na dobę w porównaniu do placebo (patrz punkt 5.1).

Ryzyko powikłań ze strony układu krążenia w związku ze stosowaniem celekoksylu może wzrastać wraz ze zwiększeniem dawki i długością leczenia, z tego względu preparat należy stosować jak najkrócej, w najmniejszej skutecznej dawce dobowej. Należy okresowo dokonywać ponownej oceny potrzeby stosowania preparatu łagodzącego objawy oraz stopnia odpowiedzi na leczenie, zwłaszcza u pacjentów z chorobą zwyrodnieniową stawów (4.3, 4.4, 4.8 i 5.1).

Pacjenci, u których istnieje istotne ryzyko wystąpienia działań niepożądanych ze strony układu krążenia (np. z nadciśnieniem tętniczym, hiperlipidemia, cukrzyca, osoby palące) mogą być leczeni celekoksylem jedynie po gruntownym rozważeniu celowości takiej terapii (patrz punkt 5.1).

Selektywne inhibitory COX-2 nie mogą być stosowane jako substytut kwasu acetylosalicylowego w profilaktyce chorób zakrzepowo-zatorowych układu krążenia, ponieważ nie mają działania przeciwpłytkowego. Z tego względu nie należy przerywać leczenia przeciwpłytkowego (patrz punkt 5.1).

Tak jak w przypadku innych preparatów hamujących syntezę prostaglandyn, obserwuje się zatrzymywanie (retencje) płynów i obrzęki u pacjentów przyjmujących celekoksyl. Dlatego celekoksyl należy stosować ostrożnie u pacjentów z niewydolnością mięśnia sercowego, zaburzeniami czynności lewej komory lub nadciśnieniem oraz u pacjentów z istniejącymi uprzednio obrzękami z różnych przyczyn, ponieważ hamowanie prostaglandyn może pogorszyć czynność nerek i doprowadzić do zatrzymywania płynów. Z powodu ryzyka wystąpienia hipowolemii, wymagana jest ostrożność w leczeniu pacjentów przyjmujących środki moczopędne.

Zaburzenia czynności nerek, wątroby a szczególnie serca są bardziej prawdopodobne u pacjentów w podeszłym wieku, nad którymi należy sprawować odpowiedni nadzór medyczny. Celekoksyl w badaniach klinicznych wykazywał podobne działanie na nerki jak porównywalny lek z grupy NLPZ.

Jeżeli podczas leczenia wystąpi pogorszenie czynności opisanych powyżej układów/narządów, należy podjąć właściwe postępowanie lecznicze i rozważyć przerwanie leczenia celekoksylem.

Celekoksyl hamuje cytochrom CYP2D6. Mimo, że nie jest on silnym inhibitorem tego enzymu, może okazać się konieczne zmniejszenie indywidualnie ustalonej dawki preparatów metabolizowanych przez CYP2D6 (patrz punkt 4.5).

Należy zachować ostrożność u pacjentów, u których stwierdza się obniżoną aktywność cytochromu CYP2C9 (patrz punkt 5.2).

Bardzo rzadko zgłaszano ciężkie, niektóre zakończone zgonem pacjenta objawy skórne obejmujące: złuszczone zapalenie skóry, zespół Stevensa-Johnsona, martwice toksycznie-rozplywna naskórka, jako objawy związane z przyjmowaniem celekoksylu (patrz punkt 4.8).

Ryzyko wystąpienia tych działań jest prawdopodobnie największe na początku terapii; większość powikłań notowano w ciągu pierwszego miesiąca leczenia.

U pacjentów przyjmujących celekoksyb obserwowano objawy ciężkiej nadwrażliwości (reakcje anafilaktyczna, obrzęk naczynioruchowy) (patrz punkt 4.8). U pacjentów z nadwrażliwością na sulfonamidy lub inne leki w wywiadzie może występować większe ryzyko wystąpienia ciężkich objawów skórnych lub reakcji uczuleniowej (patrz punkt 4.3). Należy przerwać stosowanie celekoksylu w wypadku wystąpienia pierwszych objawów wysypki skórnej, zmian na błonach śluzowych lub jakichkolwiek innych objawów nadwrażliwości.

Celekoksyb może maskować gorączkę lub inne objawy stanu zapalnego.

U pacjentów leczonych jednocześnie warfaryną zdarzały się przypadki poważnych krwawień. Należy zachować ostrożność podczas stosowania celekoksylu jednocześnie z warfaryną (patrz punkt 4.5).

Preparat [Nazwa własna] kapsułki 100 mg i 200 mg zawiera laktozę (odpowiednio 149,7 i 49,8 mg). Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy Lappa lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

#### **4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji**

##### *Interakcje farmakodynamiczne*

Należy monitorować działanie przeciwzakrzepowe, szczególnie w okresie pierwszych kilku dni po rozpoczęciu lub zmianie dawki celekoksylu, u pacjentów otrzymujących warfarynę lub inne preparaty doustne o działaniu antyagregacyjnym, ponieważ u tych pacjentów występuje zwiększone ryzyko powikłań krwotocznych. Dlatego u pacjentów stosujących doustne preparaty przeciwzakrzepowe należy kontrolować czas protrombinowy, INR, szczególnie podczas pierwszych kilku dni po rozpoczęciu terapii lub po zmianie dawki (patrz punkt 4.4).

Opisywano przypadki krwawień związanych z wydłużeniem czasu protrombinowego u pacjentów (głównie w podeszłym wieku) ze schorzeniami reumatoidalnymi, przyjmujących jednocześnie warfarynę i celekoksyb. Niektóre z nich były zakończone śmiercią.

NLPZ mogą zmniejszać skuteczność preparatów moczopędnych i przeciw nadciśnieniu. Związane z tymi lekami ryzyko wystąpienia ostrej niewydolności nerek, która jest na ogół odwracalna, może być podwyższone u niektórych pacjentów z zaburzoną czynnością nerek (np. odwodnionych lub w podeszłym wieku) podczas stosowania inhibitorów ACE lub antagonistów receptora angiotensyny II w skojarzeniu z NLPZ, w tym z celekoksylbem. Dlatego leczenie skojarzone należy stosować ostrożnie, zwłaszcza u pacjentów w podeszłym wieku. Pacjenci powinni być odpowiednio nawodnieni, należy pamiętać o kontrolowaniu czynności nerek po rozpoczęciu leczenia skojarzonego, a następnie okresowo powtarzać badania.

Sugeruje się, że jednoczesne stosowanie leków z grupy NLPZ i cyklosporyny lub takrolimusu może zwiększać nefrotoksyczne działanie cyklosporyny i takrolimusu. Należy monitorować czynność nerek w przypadku jednoczesnego stosowania celekoksylu i któregośkolwiek z tych leków.

Celekoksyb może być podawany razem z małą dawką kwasu acetylosalicylowego, nie może być jednak stosowany zamiast kwasu acetylosalicylowego w profilaktyce chorób układu krążenia. W dotychczas przeprowadzonych badaniach wykazano, że tak jak w przypadku innych leków z grupy NLPZ, podczas stosowania celekoksylu w skojarzeniu z małymi dawkami kwasu acetylosalicylowego ryzyko wystąpienia owrzodzeń przewodu pokarmowego lub innych powikłań ze strony przewodu pokarmowego jest większe niż podczas stosowania celekoksylu w monoterapii (patrz punkt 5.1).

##### *Interakcje farmakokinetyczne*



#### *Wpływ celekoksybu na inne leki*

Celekoksyb jest inhibitorem cytochromu CYP2D6. Podczas leczenia celekoksybem stężenia w osoczu substratu cytochromu CYP2D6 – deksmetorfanu, wzrastały o około 136%. Stężenia w osoczu leków, które są substratami tego enzymu, mogą zwiększać się podczas jednoczesnego stosowania celekoksybu. Do leków metabolizowanych przez CYP2D6 należą między innymi leki przeciwdepresyjne (trójcykliczne i inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny), neuroleptyki i leki arytmiczne. Może zaistnieć konieczność zmniejszenia indywidualnie dobieranej dawki substratów CYP2D6 o wąskim przedziale terapeutycznym (propafenon) po rozpoczęciu leczenia celekoksybem lub zwiększenia jej po zakończeniu terapii celekoksybem.

W badaniach *in vitro* wykazano pewną zdolność celekoksybu do hamowania metabolizmu katalizowanego przez cytochrom CYP2C19. Kliniczne znaczenie tych badań nie jest znane. Przykładami leków metabolizowanych przez CYP2C19 jest diazepam, cytalopram i imipramina.

W badaniu interakcji celekoksyb nie wywierał istotnego klinicznie wpływu na farmakokinetykę doustnych środków antykoncepcyjnych (1 mg noretysteronu/35 mcg etynylestradiolu).

Celekoksyb nie zaburza, w zakresie istotnym klinicznie farmakokinetyki tolbutamidu (substrat CYP2C9) lub glibenklamidu.

U pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów nie stwierdzono, aby celekoksyb istotnie wpływał na farmakokinetykę (osoczowy lub nerkowy klirens) metotreksatu w dawkach stosowanych w reumatologii. W przypadku stosowania obu preparatów jednocześnie należy jednak rozważyć odpowiednią kontrolę toksycznego działania metotreksatu.

U zdrowych osób jednoczesne stosowanie 200 mg celekoksybu dwa razy na dobę z 450 mg litu dwa razy na dobę powodowało średnie zwiększenie  $C_{max}$  litu o 16% i AUC litu o 18%. Dlatego należy ściśle obserwować pacjentów przyjmujących związki litu, podczas rozpoczynania lub przerywania leczenia celekoksybem.

#### *Wpływ innych leków na celekoksyb*

Ponieważ celekoksyb jest metabolizowany głównie przez cytochrom CYP2C9, należy zmniejszyć o połowę jego dawkę u pacjentów otrzymujących flukonazol. Jednoczesne zastosowanie pojedynczej dawki 200 mg celekoksybu i 200 mg raz na dobę flukonazolu, który jest silnym inhibitorem CYP2C9, powodowało średnie zwiększenie  $C_{max}$  celekoksybu o 60% i AUC o 130%. Jednoczesne stosowanie induktorów CYP2C9, takich jak ryfampicyna, karbamazepina i barbiturany, może zmniejszać stężenia celekoksybu w osoczu.

Nie zaobserwowano, aby ketokonazol lub leki zobojętniające wywierały wpływ na farmakokinetykę celekoksybu.

## **4.6 Ciąża i laktacja**

Nie ma danych klinicznych dotyczących przebiegu ciąży u kobiet poddanych działaniu celekoksybu. W badaniach na zwierzętach (szczury i króliki) wykazano toksyczny wpływ na reprodukcję, w tym wady rozwojowe (patrz punkty 4.3 i 5.3). Potencjalne ryzyko dla przebiegu ciąży u ludzi nie jest znane, nie można go jednak wykluczyć. Celekoksyb, tak jak inne leki hamujące syntezę prostaglandyn, może wywoływać atonię macicy i przedwczesne zamknięcie przewodu tętniczego w ostatnim trymestrze ciąży.

Stosowanie celekoksybu jest przeciwwskazane u kobiet w ciąży i u kobiet w wieku rozrodczym, jeżeli nie stosują one skutecznej metody antykoncepcji (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Jeśli kobieta zajdzie w ciążę w czasie leczenia, należy przerwać podawanie celekoksybu.

Nie prowadzono badań dotyczących wydzielenia celekoksybu do mleka ludzkiego. Celekoksyb jest wydzielany do mleka karmiących szczurów w stężeniach podobnych do stężeń leku w osoczu. Kobiety przyjmujące celekoksyb nie powinny karmić piersią.

#### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługę urządzeń mechanicznych w ruchu**

Pacjenci, u których podczas leczenia celekoksybem występują zawroty głowy lub sennosc, nie powinni prowadzić pojazdów mechanicznych i obsługiwać maszyn w ruchu.

#### **4.8 Działania niepożądane**

W kontrolowanych badaniach klinicznych około 7400 pacjentów było leczonych celekoksybem, 2300 spośród nich przyjmowało celekoksyb przez rok lub dłużej. W 12 badaniach kontrolowanych placebo i(lub) aktywna grupa kontrolna odnotowano następujące działania u pacjentów przyjmujących celekoksyb. Wymienione działania niepożądane występowały w grupie przyjmującej celekoksyb w równym lub większym stopniu niż w grupie placebo, a odsetek terapii przerwanych z powodu wystąpienia objawów niepożądanych wynosił odpowiednio 7.1% w grupie pacjentów przyjmujących celekoksyb i 6.1% w grupie placebo.

Do zestawienia poniżej zostały włączone dodatkowe działania niepożądane zgłaszane po wprowadzeniu leku do obrotu z grupy > 70 mln pacjentów stosujących celekoksyb obejmujące ból głowy, nudności, ból stawów oraz objawy, które, ze względu na niezwykle rzadkie występowanie, zostały zapisane kursywą.

*[Bardzo często (> 1/10), Często (= 1/100, < 1/10), Niezbyt często (= 1/1000, < 1/100), Rzadko (= 1/10 000, < 1/1000), Bardzo rzadko (< 1/10 000 łącznie z pojedynczymi przypadkami)]*

##### *Zakażenia i infestacja*

Często: zapalenie zatok, zakażenie górnych dróg oddechowych

Niezbyt często: zakażenie układu moczowego

##### *Zaburzenia krwi i układu chłonnego*

Niezbyt często: niedokrwistość

Rzadko: leukopenia, małopłytkowość

Bardzo rzadko: *pancytopenia*

##### *Zaburzenia układu immunologicznego*

Bardzo rzadko: *ciężkie reakcje alergiczne, wstrząs anafilaktyczny*

##### *Zaburzenia metabolizmu i odżywiania*

Niezbyt często: hiperkalemia

##### *Zaburzenia psychiczne*

Często: bezsenność

Niezbyt często: lek, depresja, uczucie zmęczenia

Bardzo rzadko: *dezorientacja, omamy*

##### *Zaburzenia układu nerwowego*

Często: zawroty głowy

Niezbyt często: nieostre widzenie, zwiększone napięcie mięśniowe, parestezje

Rzadko: ataksja, zmiana smaku

Bardzo rzadko: *pogorszenie przebiegu padaczki, aseptyczne zapalenie opon mózgowych, zaburzenia smaku, zaburzenia węchu*

#### *Zaburzenia ucha i błędnika*

Niezbyt często: szumy uszne

Bardzo rzadko: *pogorszenie słuchu*

#### *Zaburzenia serca*

Niezbyt często: zawał serca\*, niewydolność serca, kołatanie serca

#### *Zaburzenia naczyń*

Niezbyt często: nadciśnienie tętnicze, nasilone nadciśnienie tętnicze

Rzadko: niedokrwienny udar mózgu

Bardzo rzadko: *zapalenie naczyń*

#### *Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia*

Często: zapalenie gardła, zapalenie błony śluzowej nosa

Niezbyt często: kaszel, duszność

Bardzo rzadko: *skurcz oskrzeli*

#### *Zaburzenia żołądkowo-jelitowe*

Często: ból brzucha, biegunka, niestrawność, wzdęcia

Niezbyt często: zaparcie, odbijania, zapalenie błony śluzowej żołądka, zapalenie jamy ustnej,

wymioty, zaostrzenie stanu zapalnego przewodu pokarmowego

Rzadko: owrzodzenia dwunastnicy, żołądka, w obrębie jelit i okrężnicy, przelyku, zaburzenia

polykania, perforacja jelit, zapalenie przelyku, smoliste stolce

Bardzo rzadko: *krwawienie z przewodu pokarmowego, ostre zapalenie trzustki, zapalenie jelita grubego, zaostrzenie zapalenia jelita grubego*

#### *Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych*

Niezbyt często: zaburzenia czynności wątroby

Bardzo rzadko: *zapalenie wątroby, niewydolność wątroby, żółtaczka*

#### *Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej*

Często: wysypka

Niezbyt często: pokrzywka

Rzadko: łysienie, nadwrażliwość na światło

Bardzo rzadko: *obrzęk naczynioruchowy, złuszczone zapalenie skóry, zespół Stevensa – Johnsona, rumień wielopostaciowy, martwica toksyczno-rozplywna naskórka*

#### *Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe, tkanki łącznej i kości*

Niezbyt często: kurcze mięśni nóg

Bardzo rzadko: *zapalenie mięśni*

#### *Zaburzenia nerek i dróg moczowych*

Bardzo rzadko: *ostra niewydolność nerek, śródmiąższowe zapalenie nerek*

#### *Zaburzenia układu rozrodczego i piersi*

Bardzo rzadko: *zaburzenia miesiączkowania*

#### *Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania*

Często: obrzęki obwodowe, zatrzymywanie płynów

#### *Badania*

Niezbyt często: zwiększenie aktywności AspAT i AlAT, stężenia kreatyniny i BUN

\*W metaanalizie dwudziestu kontrolowanych placebo badan trwajacych od ponad 2 tygodni do roku, prowadzonych u pacjentów z choroba zwyrodnieniowa stawów i reumatoidalnym zapaleniem stawów, wzrost odsetka zawałów serca u pacjentów stosujacych celekoksyb w dawce 200 mg lub 400 mg na dobe w porównaniu do placebo wynosil 0,7 przypadków na 1000 pacjentów (rzadko), a liczba udarów nie wzrosla.

Wedlug wstepnych danych z dwóch badan przeprowadzonych u pacjentów z polipami jelita grubego leczonych celekoksybem w dawce 400 mg na dobe (patrz punkt 5.1) wzrost odsetka zawałów serca wynosil 7 przypadków na 1000 pacjentów w ciagu 3 lat (nieczesto). W tych samych badaniach, wzrost odsetka potwierdzonych udarów niedokrwiennych wynosil dla dawki 400 mg na dobe (wylaczajac przypadki udarów krwotocznych oraz udarów o nieznaney etiologii) wynosil 0,5 na 1000 pacjentów w ciagu 3 lat (rzadko) Wzrost odsetka wszystkich przypadków udarów w przypadku stosowania celekoksytu nie byl wiekszy w porównaniu do placebo.

#### **4.9 Przedawkowanie**

Nie ma danych klinicznych dotyczacych przedawkowania preparatu. Pojedyncze dawki do 1200 mg i wielokrotne dawki do 1200 mg dwa razy na dobe podawano zdrowym ochotnikom przez okres 9 dni. Nie obserwowano wówczas istotnych klinicznie dzialan niepozadanych.

W przypadku podejrzenia przedawkowania nalezy zastosowac wlasciwe leczenie wspomagajace, np. usuniecie tresci zoladkowej, nadzór lekarski i, w razie koniecznosci, wdrozenie leczenia objawowego. Ze wzgledu na wysoki stopien wiazania z bialkami dializa nie wydaje sie byc skuteczna metoda usuwania preparatu z organizmu.

### **5. WLASCIWOSCI FARMAKOLOGICZNE**

#### **5.1 Wlasciwosci farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: koksytby, kod ATC: M01AH01

Celekoksytb jest doustnym, selektywnym inhibitorem cyklooksygenazy typu 2 (COX-2) w zakresie dawek terapeutycznych (200 mg – 400 mg na dobe). U ochotników nie obserwowano statystycznie istotnego hamowania COX-1 (ocenianego *ex vivo* jako zdolnosć do hamowania powstawania tromboksanu B<sub>2</sub> [TxB<sub>2</sub>]) po zastosowaniu dawek terapeutycznych.

Cyklooksygenaza jest enzymem warunkujacym powstawanie prostaglandyn. Zidentyfikowano dwie izoformy cyklooksygenazy, COX-1 i COX-2. COX-2 jest izoforma enzymu indukowana pod wplywem bodzcow prozapalnych i uwaza sie, ze jest ona odpowiedzialna przede wszystkim za synteze prostanoidowych mediatorów bólu, stanu zapalnego i goraczki. Uwaza sie, ze COX-2 bierze udzial w owulacji, implantacji oraz zamknieciu przewodu tetniczego, oraz ze wplywa na regulacje czynnosci nerek i osrodkowego ukkladu nerwowego (wywoływanie goraczki, odczuwanie bólu, funkcje poznawcze). Moze również wplywac na proces gojenia wrzodów trawiennych. Stwierdzono obecność COX-2 w tkankach otaczajacych wrzody zoladka, ale nie wyjasniono, jaki to moze miec wplyw na proces gojenia wrzodu. Różnica we wlasciwosciach antyagregacyjnych miedzy niektórymi NLPZ, inhibitorami COX-1 i selektywnymi inhibitorami COX-2 moze miec znaczenie kliniczne u pacjentów nalezacych do grupy ryzyka wystapienia zaburzen zatorowo-zakrzepowych. Wybiórcze inhibitory COX-2 hamuja proces ogólnoustrojowego (i w związku z tym prawdopodobnie srodblonkowego) powstawania prostacyklin bez jednoczesnego wplywu na tromboksan w płytkach krwi. Celekoksytb jest pirazolem z dwoma grupami aryłowymi, chemicznie podobnym do innych nie aminoarylowych sulfonamidów (np. tiazydów, furosemidu), różniacym sie od sulfonamidów aminoarylowych (np. sulfametoksazolu i innych antybiotyków sulfonamidowych).

Po zastosowaniu duzych dawek celekoksytu obserwowano zalezny od dawki wplyw na synteze TxB<sub>2</sub>. Natomiast w malych badaniach z udzialem zdrowych ochotników, którym podawano wielokrotne

dawki 600 mg celekoksybu dwa razy na dobe (dawka 3 krotnie wyzsza od najwyzszej zalecanej), celekoksyb nie mial wplywu na agregacje plytek i czas krwawienia w porownaniu do placebo.

Przeprowadzono kilka badan klinicznych w celu potwierdzenia skutecznosci i bezpieczenstwa stosowania leku w chorobie zwyrodnieniowej stawow i reumatoidalnym zapaleniu stawow. Celekoksyb byl oceniany w leczeniu stanu zapalnego i bolu w chorobie zwyrodnieniowej stawu kolanowego i biodrowego u okolo 4200 pacjentow, w badaniach kontrolowanych placebo i aktywna grupa kontrolna trwajacych do 12 tygodni. Preparat byl rowniez oceniany w leczeniu stanu zapalnego i bolu w reumatoidalnym zapaleniu stawow w badaniach u okolo 2100 pacjentow, kontrolowanych placebo i aktywna grupa kontrolna trwajacych do 24 tygodni. Celekoksyb w dawce 200 mg - 400 mg lagodzi bol w ciagu 24 godzin od przyjecia.

Metoda podwojnie slepej proby przeprowadzono 5 randomizowanych, kontrolowanych badan, w ktorzych okolo 4500 pacjentow mialo przeprowadzona endoskopie gornego odcinka przewodu pokarmowego. W badaniach uczestniczyli tylko ci pacjenci, u ktorzych w momencie rozpozecia badan nie stwierdzono owrzodzenia gornego odcinka przewodu pokarmowego. W badaniach tych pacjenci otrzymywali celekoksyb w dawce od 50 mg do 400 mg dwa razy na dobe. W 12-tygodniowych badaniach endoskopowych, stosowanie celekoksybu (100 mg -800 mg na dobe) bylo zwiazane ze znacznie mniejszym ryzykiem wystapienia owrzodzenia zoladka lub dwunastnicy w porownaniu z naproksenem (1000 mg na dobe) i ibuprofenem (2400 mg na dobe). Dane dotyczace porownania z diklofenakiem (150 mg na dobe) sa sprzeczne. W dwuch 12-tygodniowych badaniach odsetek pacjentow z potwierdzonym endoskopowo owrzodzeniem zoladka lub dwunastnicy nie roznil sie istotnie w grupie placebo i w grupie przyjmujacej celekoksyb w dawkach 200 mg dwa razy na dobe i 400 mg dwa razy na dobe.

W prospektywnym badaniu oceniajacym bezpieczenstwo dlugotrwalego stosowania celekoksybu (6 do 15 miesiecy, badanie CLASS), 5800 pacjentow z choroba zwyrodnieniowa stawow i 2200 pacjentow z reumatoidalnym zapaleniem stawow przyjmowalo celekoksyb w dawce 400 mg dwa razy na dobe (dawki odpowiednio 4 i 2 krotnie wyzsze od zalecanych w leczeniu choroby zwyrodnieniowej stawow i reumatoidalnego zapalenia stawow), ibuprofen w dawce 800 mg trzy razy na dobe lub diklofenak w dawce 75 mg dwa razy na dobe (w obydwu przypadkach sa to dawki terapeutyczne). 22% pacjentow bioracych udzial w badaniu przyjmowalo jednoczesnie mala dawke kwasu acetylosalicylowego (= 325 mg na dobe), przede wszystkim jako profilaktyke chorob ukkladu krzenia. Nie stwierdzono istotnych roznic w podstawowym punkcie koncowym, ktorym byla czestosc wystepowania powiklanych owrzodzen (zdefiniowanych jako krwawienia w przewodzie pokarmowym perforacje lub zwezenie odzwiernika) pomiedzy celekoksybem, a ibuprofenem oraz celekoksybem, a diklofenakiem. W calej grupie przyjmujacej diklofenak lub ibuprofen, ryzyko wystapienia powiklanych owrzodzen nie roznilo sie statystycznie od celekoksybu (wzgleadne ryzyko wynosilo 0.77, 95% CI 0.41 – 1.46 w calkowitym czasie trwania badania). Czestosc wystepowania powiklanych i objawowych owrzodzen (zlozony punkt koncowy badania) byla istotnie mniejsza w grupie przyjmujacej celekoksyb w porownaniu do calej grupy przyjmujacej NLPZ (wzgleadne ryzyko wynosilo 0.66, 95% CI 0.45-0.97), nie bylo jednak istotnej roznicy miedzy celekoksybem a diklofenakiem.

U pacjentow przyjmujacych celekoksyb jednoczesnie z malymi dawkami kwasu acetylosalicylowego czestosc wystepowania powiklanych owrzodzen byla 4 krotnie wyzsza w porownaniu do celekoksybu stosowanego w monoterapii. Czestosc wystepowania znacznego klinicznie spadku poziomu hemoglobiny, potwierdzonego powtornym testem, byla istotnie nizsza u pacjentow przyjmujacych celekoksyb w porownaniu z grupa przyjmujaca NLPZ, wzgleadne ryzyko wynosilo 0.29, 95% CI 0.17-0.48. Istotnie nizsza czestosc wystepowania tego zdarzenia utrzymywala sie zarowno w przypadku stosowania celekoksybu w monoterapii jak i w polaczeniu z kwasem acetylosalicylowym.

*Badania kliniczne w toku:* Dostepne sa wstepne informacje na temat bezpieczenstwa z trzech dlugoterminowych badan nad stosowaniem celekoksybu prowadzonych u osob z rzadko wystepujacymi polipami gruczolakowatymi lub bedacych w grupie ryzyka wystapienia choroby Alzheimera. W jednym z tych badan APC (Celekoksyb w Prewencji Sporadycznie Wystepujacych

Polipów Gruczolakowatych) stwierdzono zależny od dawki wzrost liczby działań niepożądanych związanych z układem krążenia (głównie zawału serca) po zastosowaniu dawek 200 mg dwa razy na dobę i 400 mg dwa razy na dobę w porównaniu do placebo. Wyrazny wzrost ryzyka wystąpił po ok. roku leczenia. Ryzyko względne (ang. RR - relative risk) wystąpienia złożonego punktu końcowego (zgonu z przyczyn krążeniowych, zawału serca lub udaru) wynosiło w porównaniu do placebo odpowiednio 3,4 (95% CI 1,4 – 8,5) w przypadku wyższej dawki i 2,3 (95% CI 1,0 – 6,4) w przypadku niższej dawki celekoksybu. Całkowite ryzyko w złożonym punkcie końcowym wynosiło 3% w przypadku wyższej dawki celekoksybu, 2,2% w przypadku niższej dawki i 0,9% w przypadku placebo. Wstępne dane z pozostałych dwóch długotrwałych badań nie wykazały istotnego wzrostu ryzyka dla układu krążenia podczas stosowania celekoksybu w dawce 200 mg dwa razy na dobę i 400 mg cztery razy na dobę w porównaniu do placebo. Informacja ta zostanie zaktualizowana po uzyskaniu ostatecznych danych.

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Celekoksyb dobrze się wchłania, osiąga maksymalne stężenia w surowicy po około 2-3 godzinach. Przyjmowanie leku wraz z posiłkiem (zwłaszcza bogatotłuszczowym) opóźnia wchłanianie o około 1 godzinę.

Główna droga eliminacji celekoksybu jest jego metabolizm. Poniżej 1% dawki jest wydalane wraz z moczem w postaci niezmienionej. Różnice osobnicze dotyczące ekspozycji na celekoksyb mogą być nawet dziesięciokrotne. Celekoksyb podawany w zakresie dawek terapeutycznych ma farmakokinetykę niezależną od dawki i czasu. Wiązanie z białkami w zakresie terapeutycznych stężeń w surowicy wynosi około 97% i nie występuje preferencyjne wiązanie z erytrocytami. Okres półtrwania leku w fazie eliminacji wynosi 8-12 godzin. Stan stacjonarny w surowicy zostaje osiągnięty w ciągu 5 dni leczenia. Aktywność farmakologiczna wykazuje substancja macierzysta. Główne metabolity wykrywane w surowicy nie wykazują wpływu na aktywności COX-1 i COX-2.

Celekoksyb jest metabolizowany w wątrobie w procesie hydroksylacji, oksydacji i częściowo glukuronidacji. Faza I metabolizmu jest katalizowana głównie przez cytochrom CYP2C9. Stwierdza się genetyczny polimorfizm tego enzymu. Poniżej 1% populacji to osoby wolno metabolizujące, u których enzym ten ma obniżoną aktywność. U tych pacjentów stężenia celekoksybu w osoczu są prawdopodobnie znacząco wyższe. Należy zachować szczególną ostrożność u pacjentów, u których stwierdza się słaby metabolizm CYP2C9.

Nie stwierdzono klinicznie istotnych różnic w parametrach farmakokinetycznych celekoksybu pomiędzy osobami w podeszłym wieku rasy afroamerykańskiej i kaukaskiej.

U kobiet w podeszłym wieku (> 65 roku życia) stężenie celekoksybu w osoczu zwiększa się o około 100%.

W porównaniu do osób z prawidłową czynnością wątroby, pacjenci z umiarkowaną niewydolnością wątroby wykazują zwiększenie  $C_{max}$  celekoksybu o 53%, AUC zaś o 26%. Odpowiednie wartości u osób z umiarkowaną niewydolnością wątroby wyniosły odpowiednio 41% i 146%. Aktywność metaboliczna u pacjentów z lekką lub umiarkowaną niewydolnością wątroby najlepiej korelowała ze stężeniem albumin. U pacjentów z umiarkowaną nasiloną niewydolnością wątroby (stężenie albumin w surowicy 25 g/l -35 g/l) leczenie celekoksybem należy rozpocząć od dawki o połowę niższej od zalecanej. Nie przeprowadzono badań u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby (stężenie albumin w surowicy < 25 g/l), dlatego nie należy stosować celekoksybu w tej grupie pacjentów.

Doswiadczenie ze stosowaniem celekoksybu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek jest niewielkie. Nie badano farmakokinetyki celekoksybu u pacjentów z niewydolnością nerek, jednak duże zmiany wydają się mało prawdopodobne. Dlatego zaleca się ostrożność podczas podawania pacjentom z niewydolnością nerek. Ciężka niewydolność nerek stanowi przeciwwskazanie do stosowania leku.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Standardowe badania dotyczące toksycznego wpływu na zarodek i płód wykazały przypadki przepukliny przeponowej u płodów szczurzych i wad sercowo-naczyniowych u płodów króliczych, gdy narazenie całkowite na wolny celekoksyb było około 5 razy (szczur) i 3 razy (królik) większe niż występujące po zastosowaniu u ludzi zalecanej dawki dobowej (400 mg). Przypadki przepukliny przeponowej obserwowano także w badaniu toksyczności około- i pourodzeniowej u szczurów narazonych na działanie leku w okresie organogenezy. W badaniu tym, najmniejsze narazenie układowe, przy którym zaobserwowano anomalie u jednego zwierzęcia, trzykrotnie przekroczyło osiągnięte po zalecanej dawce u ludzi.

U zwierząt narazenie na celekoksyb podczas wczesnego okresu zarodkowego powodowało przed- i poimplantacyjne poronienia. Było to związane prawdopodobnie z hamowaniem syntezy prostaglandyn.

Celekoksyb był wydzielany do mleka szczurów. W badaniu na szczurach obejmującym okres około- i pourodzeniowy obserwowano toksyczny wpływ celekoksynu na noworodki.

Opierając się na wynikach konwencjonalnych badań genotoksyczności i karcinogenności nie obserwowano specjalnego ryzyka dla ludzi oprócz zagrożeń opisanych w innych punktach charakterystyki produktu leczniczego. W dwuletnim badaniu toksyczności na szczurach po zastosowaniu wysokich dawek zaobserwowano zwiększenie zakrzepicy nie związanej z czynnością nadnerczy.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Kapsułki 100 mg

Laktoza jednowodna, sodu laurylosiarczan, poliwidon, kroskarmeloza sodowa, magnezu stearynian. Otoczka zawiera: żelatyna, tytanu dwutlenek (E171), szelak, glikol propylenowy, lak z indygotyna (E 132).

Kapsułki 200 mg

Laktoza jednowodna, sodu laurylosiarczan, poliwidon, kroskarmeloza sodowa, magnezu stearynian. Otoczka zawiera: żelatyna, tytanu dwutlenek (E171), szelak, glikol propylenowy, żółty tlenek żelaza (E 172).

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

36 miesięcy.

### **6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu**

Brak specjalnych wymagań.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Kapsułki w bistrach PWC/Aclar/Al w tekturowym pudełku. Opakowania zawierają po 10 lub 30 kapsulek.

## **6.6 Instrukcja dotycząca przygotowania leku do stosowania i usuwania jego pozostałości**

Brak specjalnych wymagań.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

{Nazwa i adres} *[Nazwa kraju w języku, w którym jest tekst, numer telefonu, numer faxu, adres e-mail lub strona internetowa]*

## **8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

*[Dane do uzupełnienia przez podmiot odpowiedzialny po uzyskaniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.]*

## **9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/ DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

*[Dane do uzupełnienia przez podmiot odpowiedzialny po uzyskaniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.]*

## **10. DATA ZATWIRDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**



**ANEKS IV**

**WARUNKI POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

## Działania uzupełniające podmiotu odpowiedzialnego posiadającego pozwolenie na dopuszczenie do obrotu

Zgodnie z życzeniem CHMP, podmiot odpowiedzialny wyraził zgodę na przeprowadzenie działań uzupełniających wymienionych w tabeli poniżej:

Obszar	Opis
klinczny 1	Podmiot odpowiedzialny zobowiązuje się do przeprowadzenia globalnego badania wpływu na układ sercowo-naczyniowy potwierdzającego długoterminowe bezpieczeństwo stosowania celekoksylu w odniesieniu do układu sercowo-naczyniowego. Ponadto, podmiot odpowiedzialny zobowiązuje się do kontynuowania dialogu z EMEA/CHMP dotyczącego projektu badania.
klinczny 2	Przedstawienia analizy spontanicznych zgłoszeń dotyczących wszystkich ciężkich reakcji skórnych pochodzących z analizy bazy danych RegiSCAR, a następnie kontynuowania dyskusji na temat wyników analizy ze sprawozdawcą.
klinczny 3	Przedstawienia pełnych raportów końcowych z następujących długoterminowych badań APC/Pre-SAP/ADAPT, kiedy tylko będą one dostępne. W przypadku gdy pełne raporty nie zostaną udostępnione podmiotowi odpowiedzialnemu, wyraża on zgodę na dostarczenie publikacji/rekopisów zamiast sprawozdania/sprawozdań z badań.
klinczny 4	Kontynuowania raportowania wszystkich ADR (działań niepożądanych), w oparciu o profil niepożądanych reakcji pochodzący z badań kontrolowanych placebo, w szczególności długoterminowych badań jak również z obserwacji po wprowadzeniu leku do obrotu i dokonywania zmian w ChPL zgodnie z procedurami obowiązującymi w procesie nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii (PSUR, zmiana typu II w ramach Procedury Wzajemnego Uznawania).
klinczny 5	Przedstawienia wszystkich toczących się badań epidemiologicznych zgodnie z harmonogramem aktualizacji aktywności po wprowadzeniu na rynek (np. w ramach PSUR dla Celebrexu).  Ciągłego udostępniania nowych danych pochodzących z badań klinicznych i epidemiologicznych w formie publikacji, a tam gdzie to możliwe na kongresach naukowych. Końcowe raporty z badań będą udostępnione Agencjom.